·综述与专论·

# 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展

陈倩倩，芮法娟，倪文婧，李婕*

210000 江苏省南京市，南京大学医学院附属鼓楼医院感染性疾病科
*通信作者：李婕，教授；E-mail：lijier@sina.com

【摘要】 原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，具有极高的发病率和死亡率。本文详述了目前我国原发性肝癌的流行病学情况、人群归因分值及其相关危险因素。本文通过检索 PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）等数据库发现，乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒仍是原发性肝癌发病的主要危险因素。随着乙型肝炎病毒疫苗接种以及抗病毒治疗，我国原发性肝癌的发病率略有下降，但代谢性因素如糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪性肝病等引起的原发性肝癌的发病率正逐步上升；吸烟、饮酒等也是重要的危险因素。本文综述了原发性肝癌的流行病学特点及危险因素，可为制订原发性肝癌防控措施提供切实有力的循证医学证据。

【关键词】 肝肿瘤；原发性肝癌；流行病学；危险因素；人群归因分值；综述
【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0479

## Research Progress in Epidemiology and Risk Factors of Primary Liver Cancer

CHEN Qianqian，RUI Fajuan，NI Wenjing，LI Jie*
*Department of Infectious Diseases，Nanjing Drum Tower Hospital，Affiliated Hospital of Medical School，Nanjing University，Nanjing 210000，China*
*Corresponding author：LI Jie，Professor；E-mail：lijier@sina.com*

【Abstract】 Primary liver cancer is one of the most common cancers in the world and with extremely high morbidity and mortality. This paper details the current epidemiology of primary liver cancer，population attributable fractions and associated risk factors in China. In this paper，we found that hepatitis B virus and hepatitis C virus are still the main risk factors for the development of primary liver cancer by searching the databases such as PubMed，Web of Science，and CNKI. With hepatitis B virus vaccination and antiviral treatment，the incidence of primary liver cancer in China has slightly decreased，but the incidence of primary liver cancer caused by metabolic factors such as diabetes，obesity and non-alcoholic fatty liver disease is gradually increasing；smoking and alcohol consumption are also important risk factors. This article summarizes the epidemiological characteristics and risk factors of primary liver cancer，which can provide practical evidence-based medicine evidence for the development of preventive and control measures for primary liver cancer.

【Key words】 Liver neoplasms；Primary liver cancer；Epidemiology；Risk factors；Population attribution fraction；Review

原发性肝癌（primary liver cancer，PLC）是世界上第六大常见的恶性肿瘤，也是恶性肿瘤死亡的第三大常见原因[1]。PLC 主要包括肝细胞癌（占 75%~85%）和肝内胆管癌（占 10%~15%）。2020 年全球 PLC 新发病例约有 905 677 例，死亡病例数高达 830 180 例[1]。世界上 PLC 发病率最高的地区是亚洲和非洲[2]，其中我国的 PLC 患者数量约占全球 PLC 患者的一半[3]。目前，PLC 是我国第四位常见恶性肿瘤及第二位恶性肿瘤致死病因，严重威胁人们的生命健康[4]。充分了解 PLC 的流行病学特点及危险因素，对 PLC 的防治工作具有重要的意义。本文综述了我国 PLC 的流行病学特点以及危险因素，以期为我国 PLC 的防治工作提供参考和借鉴。

## 1 文献检索策略

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81970545，82170609）；山东省自然科学基金重点项目（ZR2020KH006）；济南市科技发展计划项目（202019079）
引用本文：陈倩倩，芮法娟，倪文婧，等. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0479.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
CHEN Q Q，RUI F J，NI W J，et al. Research Progress in Epidemiology and Risk Factors of Primary Liver Cancer［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：2023-09-07

计算机检索PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）等数据库，检索时间设定为建库至2023年3月，中文检索词包括“原发性肝癌”“流行病学”“危险因素”“人群归因值”，英文检索词包括“primary liver cancer”“epidemiology”“risk factors”“population attribution fraction”。排除与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献，最终本文共纳入文献64篇。

## 2 PLC流行病学

### 2.1 PLC发病率和死亡率

我国人群PLC的年龄标准化发病率（age-standardized incidence rates，ASIR）和年龄标准化死亡率（age-standardized mortality rates，ASMR）分别为17.81/10万和15.29/10万；每年PLC总发病例数和死亡例数约占全球一半，并具有显著的城乡和地区差别[5]。其中，农村地区人口ASIR（20.07/10万）和ASMR（17.52/10万）均高于城市人口（ASIR：16.13/10万和ASMR：13.64/10万），尤其是65岁以下的人口中城乡差异更显著[5]。在地域分布上，西部欠发达地区的ASIR和ASMR最高，分别为20.85/10万和16.98/10万，其次是中东部地区[5]，见表1。同时，研究也显示，我国2019年PLC的ASIR比1990年下降了58.5%，这可能与乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）和丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染患病率和黄曲霉毒素暴露量的下降有关[6]。

表1 中国PLC的发病率和死亡率

Table 1 Incidence and mortality of primary liver cancer in China

| 区域 | 发病率 | | 死亡率 | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 | ASIR（1/10万） | 例数 | ASMR（1/10万） |
| 所有区域 | 364 800 | 17.81 | 318 800 | 15.29 |
| 城市 | 192 200 | 16.13 | 166 100 | 13.64 |
| 农村 | 172 600 | 20.07 | 152 700 | 17.52 |
| 东部地区 | 122 900 | 15.31 | 152 700 | 13.52 |
| 中部地区 | 122 900 | 18.23 | 152 700 | 15.97 |
| 西部地区 | 116 100 | 20.85 | 96 200 | 16.98 |

注：PLC=原发性肝癌，ASIR=年龄标准化发病率，ASMR=年龄标准化死亡率。

### 2.2 PLC人口学特征

PLC的发病率与年龄密切相关[7]。我国PLC的发病率随年龄增长而逐渐增加，<30岁年龄组的发病率较低，≥30岁年龄组的发病率开始快速升高，80~84岁年龄组的发病率达到高峰[8]。此外，我国PLC发病的年龄呈逐年增长趋势，农村和城市地区男性平均发病年龄由2000年的56.53岁和59.67岁增长至2014年的61.20岁和62.66岁，农村和城市女性则由60.60岁和65.50岁延迟到66.07岁和69.87[9]。

在全球大多数地区，男性PLC发病率和死亡率都比女性高2~3倍[1]。在我国，男性PLC发病率和死亡率明显高于女性[8]。这可能与男性和女性的危险因素暴露率不同有关。研究发现，男性病毒性肝炎、吸烟和饮酒的患病率高于女性[10]。另有研究显示，雌激素/雄激素水平与HBV转录和复制的减少/增加有关，这可能与男性HBV感染患者中炎症驱动PLC的发病率高于女性有关[11]。

### 2.3 PLC人群归因分值（population attributable fraction，PAF）

PAF被定义为目标人群中可归因于风险因素的癌症负担量[12]。在全球PLC的发病例数中，归因于HBV感染、HCV感染和饮酒的占比分别为33%、21%和30%[13]。由于不同国家和地区PLC发病的危险因素有所不同，其PAF也不同。我国72.4%的PLC相关的死因归于包括HBV感染、HCV感染、吸烟、饮酒、糖尿病（diabetes mellitus，DM）、肥胖等在内的危险因素[10]。HBV在我国男性和女性的PLC负担中占比最大；男性吸烟、饮酒和DM的PAF明显高于女性；然而，与男性肥胖PAF相比，女性的肥胖PAF更高[10]，见表2。此外，不同年龄段的PAF也存在差异。在男性中，HBV引起PLC的PAF在所有年龄段中最大，吸烟和饮酒导致PLC的PAF随年龄增长呈下降趋势[10]。在女性中，研究发现在所有年龄组中，HBV引起PLC的PAF也是最大的。男性与女性HCV引起PLC的PAF均随着年龄的增长而增长。在≥60岁的老年人群中，DM、饮酒和吸烟的PAF高于<60岁人群[10]。因此，积极推进乙肝疫苗接种、扩大抗病毒治疗、坚持健康的生活方式等是我国PLC一级预防的主要措施[14]。

表2 我国PLC危险因素的人群归因分值（%）

Table 2 Population attributable fractions of risk factors for primary liver cancer in China

| 危险因素 | 总人群PAF | 男性PAF | 女性PAF |
|---|---|---|---|
| HBV感染 | 53.2 | 55.6 | 46.5 |
| HCV感染 | 17.0 | 17.4 | 15.9 |
| 吸烟 | 12.8 | 15.7 | 4.8 |
| 饮酒 | 7.9 | 10.3 | 1.6 |
| DM | 10.4 | 10.9 | 8.8 |
| 肥胖 | 11.0 | 10.3 | 13.0 |

注：HBV=乙型肝炎病毒，HCV=丙型肝炎病毒，DM=糖尿病，PAF=人群归因分值。

## 3 PLC危险因素

PLC常见的危险因素包括慢性HBV、HCV感染、酒精性肝病、代谢性疾病［如非酒精性脂肪性肝病

（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）、DM 等］。尽管抗病毒药物可在一定程度上控制乃至根治慢性 HBV 和 HCV 感染，但慢性病毒感染仍然是我国 PLC 的主要病因。此外，随着肥胖、DM 人群的增加，代谢综合征（metabolic syndrome，MetS）、NAFLD 的流行更加普遍，将进一步导致 PLC 发病率的上升。

### 3.1 HBV 感染

HBV 感染是我国 PLC 发病的重要危险因素。HBV 感染可通过直接或间接机制促进 PLC 的发生。一方面，HBV 通过整合或诱导宿主基因突变，导致染色体重塑以及 CTNNB1 癌基因和 TP53、Axin1、RB1 等抑癌基因的异常表达[15]；还可以通过激活肿瘤相关信号通路［如 Wnt/β－连环蛋白信号通路、磷脂酰肌醇 3－激酶/蛋白激酶 B（PI3K/AKT）信号通路、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（MAPK/ERK）信号通路、氧化应激途径］[16]、调节细胞代谢（如糖酵解、脂肪酸氧化等）[17]等机制来促进 PLC 的发生。另一方面，HBV 通过引起肝脏慢性炎症、抑制自然杀伤细胞活化、抑制巨噬细胞分泌抗病毒因子和在病毒特异性 CD8+ T 淋巴细胞上过表达抑制受体（如 PD-1，CTLA-4，CD244）等机制引起肝脏微环境的改变，进而促进病毒逃避免疫监视，促使疾病从炎症演变成肿瘤[16]。根据 2019 年全球疾病负担数据显示，2019 年我国 HBV 感染者约 23 355 000 人，HBV 相关肝癌新增病例约 140 000 例[18]。HBV 感染患者发生 PLC 的终生风险约为 10%~25%[19]。HBV 还与其他危险因素协同促进 PLC 的发生。一项荟萃分析显示，男性、饮酒、PLC 家族史、DM、未抗病毒治疗以及 HBV DNA 高复制状态是乙型肝炎肝硬化发生 PLC 的主要危险因素[20]。因此，在预防和降低 PLC 的措施方面，HBV 疫苗接种是关键。自从实施新生儿 HBV 疫苗接种计划，中国 PLC 的 ASIR 和 ASMR 发病率呈现下降趋势[2]。抗病毒治疗也是降低 PLC 发生风险的有效措施。一项荟萃分析显示，抗病毒治疗能够降低 PLC（*HR*=0.189）和肝硬化（*HR*=0.347）的风险[21]。

### 3.2 HCV 感染

多种机制可能导致 HCV 相关的癌变，包括端粒酶活性和 HCV 核心蛋白引起细胞凋亡通路的抑制、NS5B 引起的细胞周期失调和 NS3/4A 引起的生长通路的激活[22]。2019 年我国约有 625 000 例 HCV 感染者，HCV 相关 PLC 新增病例约 34 000 例[18]。HCV 感染患者一旦进展到肝硬化阶段，PLC 的发病率为 2%~4%[23]。通过抗病毒治疗实现的持续病毒学应答可显著降低 HCV 相关 PLC 的发生风险[24]。一项荟萃分析显示，抗病毒治疗的慢性丙型肝炎患者（1.269/100 人/年）中 PLC 的发生率显著低于未治疗的慢性丙型肝炎患者（3.080/100 人/年）[25]。目前针对 HCV 相关 PLC 患者的监测指南中，我国《原发性肝癌的分层筛查与监测指南（2020 版）》[26]建议前期已被纳入 PLC 监测的患者，目前并无停止监测的参考指南，应按原计划继续进行 PLC 监测。

### 3.3 吸烟

香烟中含有尼古丁等 4 000 多种有害物质，这些烟草的代谢产物可与 DNA 结合引发基因突变，增加恶性肿瘤的发生风险[27]。我国一项纳入 50 万人的前瞻性研究显示，当前吸烟者患 PLC 的风险比从不吸烟者高 28%[28]。研究也显示，戒烟多年与 PLC 风险呈负相关，戒烟 30 年的人患 PLC 的风险与从不吸烟的人相似[29]。

### 3.4 饮酒

过度饮酒是公认的 PLC 发生的危险因素[30]。酒精及其代谢物乙醛促进 PLC 发生的潜在机制包括：（1）乙醛的形成及其对蛋白质和 DNA 存在直接危害影响；（2）细胞色素 P450 家族 2 亚家族 E 成员 1 和/或铁诱导的活性氧（active oxygen，ROS）的产生增加，抗氧化防御和 DNA 修复机制受损进一步加剧；（3）慢性炎症的诱导；（4）干扰甲基转移和基因表达的改变[31]。一项荟萃分析表明，酒精相关性肝硬化患者在 1 年、5 年和 10 年随访时的 PLC 累积发病率分别为 1%、3% 和 9%[32]。大量饮酒（≥ 3 杯/d）使普通人群的 PLC 发生风险增加 16%[33]。饮酒量越大、饮酒年限越长，PLC 的患病风险越高[34]。同时，该研究也显示，控制饮酒和减少饮酒年限有助于预防 PLC 的发生，特别是 >30 岁的人群和癌症高发人群应减少酒精的摄入[34]。此外，酒精还和其他危险因素共同促进 PLC 的发生、发展。一项前瞻性研究显示，饮酒与肥胖可增加 PLC 的发生风险（*HR*=3.82）[35]。在酒精相关肝硬化患者中，合并 DM 比不合并 DM 患者患 PLC 的风险高 50%[30]。因此，应加强对大量饮酒者进行 DM 筛查，以识别 PLC 高危患者。

### 3.5 代谢相关危险因素

3.5.1 DM：DM 增加 PLC 发生风险的潜在机制包括：（1）胰岛素抵抗及肝脏中过多脂质积累，引起体内产生大量自由基，损伤肝细胞；（2）代偿性高胰岛素血症造成脂肪肝和肝纤维化；（3）胰岛素生长因子－1 分泌增加，激活 PI3K/MAPK 信号转导通路，诱导细胞增殖和抑制细胞凋亡[36]。对不同人群的研究表明，DM 与 PLC 发生风险增加 2~3 倍相关，男性的相对风险明显高于女性[37]。一项前瞻性研究荟萃分析显示，较长的 DM 病程与 PLC 风险的增加有关[38]。此外，DM 与 NAFLD 关系密切。研究显示，DM 是 NAFLD 患者发展为 PLC 的重要代谢性危险因素[39]。在 NAFLD 相关肝硬化患者中，DM 患者的 PLC 发生风险较非 DM 患者升高 4.2 倍[40]。一项对 85 000 例 NAFLD 合并 DM 患者

进行平均10年随访的研究显示，与没有DM的患者相比，合并DM的患者患PLC的风险高24%（*HR*=1.24），血糖控制良好的患者与血糖控制欠佳的患者相比，PLC风险降低32%（*HR*=0.68）[41]。

3.5.2 肥胖：肥胖通过多种机制促进PLC的发生。肝细胞暴露于过量的脂质会通过不同的机制刺激氧化应激和细胞损伤[42]，棕榈酸酯等饱和脂肪酸通过影响肿瘤干细胞的特性、ROS的产生和葡萄糖代谢，促进PLC的发生[43-44]；此外，肥胖引起的脂肪组织可以分泌多种脂肪因子，导致包括肝组织在内的不同组织出现胰岛素抵抗和慢性炎症[45]；肥胖还可以调节肝内免疫以诱导免疫耐受微环境[46]；上述因素促进了肥胖个体PLC的发生、发展。针对一般人群的荟萃分析显示，肥胖使PLC的风险增加约2倍[47]。美国的队列研究显示，腰围大（定义为男性≥110 cm、女性≥90 cm）的个体罹患PLC的风险增加2倍[48]。除此之外，肥胖还可以增加慢性肝病患者PLC的发生。一项针对慢性HBV患者的中国研究报告称，与非中心性肥胖相比，中心性肥胖（定义为腰围/身高>0.5）与PLC风险增加相关（*HR*=1.63）[49]。此外，肥胖与NAFLD关系密切，共同促进PLC的发生[50]。

3.5.3 MetS：MetS是PLC的危险因素，包括腹部肥胖、高甘油三酯血脂、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高血压以及高血糖。一项中位随访时间13.02年的前瞻性研究显示，MetS患者发生PLC的风险是非MetS患者的2.91倍[51]。另一项基于台湾人群的队列研究显示，在校正年龄、性别和其他合并症后，MetS合并NAFLD的患者发生PLC的风险是对照组（非MetS和非NAFLD患者）的15.33倍[52]。

3.5.4 NAFLD：NAFLD增加PLC发生风险的潜在机制包括：（1）肥胖、DM等多种代谢因素引起肝脏慢性炎症反应、肝脂毒性增加、胰岛素抵抗和高胰岛素血症，从而诱导细胞凋亡并激活免疫和炎症途径导致，NAFLD和肝纤维化的发展，导致肝硬化、PLC的发生[53]。（2）肠道菌群失调通过肠道黏膜屏障破坏、胆汁酸信号改变、Toll样受体激动等机制促进PLC的发生[54]。（3）PNPLA3的突变导致甘油三酯水解障碍，游离脂肪酸合成增加，促进PLC的发生[55]。随着肥胖和MetS的流行，NALFD导致的PLC的发病率呈逐年上升趋势[56]。一项研究发现，NAFLD患者的PLC发病率为0.21/1 000人/年，显著高于非NAFLD患者（0.02/1 000人/年）[57]。每增加一个额外的代谢因素（包括DM、肥胖、血脂异常和高血压），NAFLD患者发生PLC的风险也会增加，其中伴有DM的NAFLD患者进展为PLC的风险是非DM患者的2.77倍[58]，提示临床医生注意对伴有代谢因素的NAFLD患者开展PLC筛查工作。

### 3.6 其他因素

黄曲霉毒素是一类由黄曲霉、寄生曲霉等真菌产生的致癌物质，其中黄曲霉毒素B1（aflatoxin B1，AFB1）的毒性最大，致癌性最强[59]。一方面，AFBl可诱发急性肝坏死、导致肝硬化或PLC[60]；另一方面，AFBl的代谢产物可通过环氧化物代谢物结合DNA和烷基化碱基，诱导细胞周期紊乱和p53的基因突变[61]，增加PLC的发生风险。自1985年以来，允许水稻代替玉米的政策已经使黄曲霉毒素白蛋白加合物减少了40倍，这使得我国PLC的发病率有所下降[62]。

蓝藻分泌的微囊藻毒素（microcystin，MC）是一类天然的具有肝毒性的代谢产物，普遍存在于淡水湖和饮用水中。MC主要通过抑制蛋白磷酸酶1和2A导致中间丝和微丝的过度磷酸化和肝细胞骨架的损伤，从而诱导PLC的发生[63]。研究显示，蓝藻在整个口腔微生物组的占比不足1%，在校正了已明确的PLC危险因素后，发现蓝藻与PLC呈正相关[64]。

## 4 小结和展望

目前，HBV和HCV感染仍然是PLC最重要的危险因素。伴随HBV疫苗的接种、对HBV、HCV感染患者有效的抗病毒治疗以及对病毒性肝炎高危人群的筛查，病毒性肝炎的患病率将会有所下降。肥胖、DM、NAFLD以及过量饮酒等因素逐渐成为PLC发生的重要危险因素。普及并推广健康的生活方式，加大对NAFLD等代谢性疾病的筛查、预防和治疗，完善PLC监测手段并不断精进治疗策略，将有力地提高我国PLC的防治水平，从而在未来全面降低我国PLC的社会、经济和医疗负担。然而，目前仍有亟需研究和解决的问题：（1）目前缺乏特异性识别早期PLC的生物标志物及监测手段；（2）缺乏PLC高危人群的简便分层识别工具，如可以研发自我监测的APP；（3）缺乏有效治疗NAFLD的治疗方法。希望在不久的将来能解决上述问题，大幅减轻全球PLC负担。

作者贡献：陈倩倩负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、绘制表格、论文撰写；芮法娟、倪文婧负责论文修订；李婕负责文章的构思与设计、论文修订、文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] PETRICK J L，FLORIO A A，ZNAOR A，et al. International trends

in hepatocellular carcinoma incidence，1978-2012［J］. Int J Cancer，2020，147（2）：317-330. DOI：10.1002/ijc.32723.
［3］LLOVET J M，KELLEY R K，VILLANUEVA A，et al. Hepatocellular carcinoma［J］. Nat Rev Dis Primers，2021，7（1）：6. DOI：10.1038/s41572-020-00240-3.
［4］CAO W，CHEN H D，YU Y W，et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China：a secondary analysis of the global cancer statistics 2020［J］. Chin Med J，2021，134（7）：783-791. DOI：10.1097/CM9.0000000000001474.
［5］ZHENG R S，QU C F，ZHANG S W，et al. Liver cancer incidence and mortality in China：temporal trends and projections to 2030［J］. Chin J Cancer Res，2018，30（6）：571-579. DOI：10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.01.
［6］YU S X，WANG H W，HU T Y，et al. Disease burden of liver cancer attributable to specific etiologies in China from 1990 to 2019：an age-period-cohort analysis［J］. Sci Prog，2021，104（2）：368504211018081. DOI：10.1177/00368504211018081.
［7］ZOU Z Y，ZHANG Z F，LU C，et al. Comparison of time trends in the incidence of primary liver cancer between China and the United States：an age-period-cohort analysis of the Global Burden of Disease 2019［J］. Chin Med J，2022，135（17）：2035-2042. DOI：10.1097/CM9.0000000000001980.
［8］安澜，曾红梅，郑荣寿，等. 2015年中国肝癌流行情况分析［J］. 中华肿瘤杂志，2019，41（10）：721-727. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253? 3766.2019.10.001.
［9］曾红梅，曹毛毛，郑荣寿，等. 2000—2014年中国肿瘤登记地区肝癌发病年龄变化趋势分析［J］. 中华预防医学杂志，2018，52(6)：573-578. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.004.
［10］CAO M M，DING C，XIA C F，et al. Attributable deaths of liver cancer in China［J］. Chin J Cancer Res，2021，33（4）：480-489. DOI：10.21147/j.issn.1000-9604.2021.04.05.
［11］MCGLYNN K A，PETRICK J L，EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma［J］. Hepatology，2021，73(Suppl 1)：4-13. DOI：10.1002/hep.31288.
［12］WU E M，WONG L L，HERNANDEZ B Y，et al. Gender differences in hepatocellular cancer：disparities in nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and liver transplantation［J］. Hepatoma Res，2018，4：66. DOI：10.20517/2394-5079.2018.87.
［13］MAUCORT-BOULCH D，MARTEL C D，FRANCESCHI S，et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide［J］. Int J Cancer，2018，142（12）：2471-2477. DOI：10.1002/ijc.31280.
［14］陈万青，崔富强，樊春笋，等. 中国肝癌一级预防专家共识（2018）［J］. 临床肝胆病杂志，2018，34（10）：2090-2097.
［15］GAO Q，ZHU H W，DONG L Q，et al. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma［J］. Cell，2019，179（5）：1240. DOI：10.1016/j.cell.2019.10.038.
［16］JIANG Y，HAN Q J，ZHAO H J，et al. The mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma［J］. J Hepatocell Carcinoma，2021，8：435-450. DOI：10.2147/JHC.S307962.
［17］CHEN Y Y，WANG W H，CHE L，et al. BNIP3L-dependent mitophagy promotes HBx-induced cancer stemness of hepatocellular carcinoma cells via glycolysis metabolism reprogramming［J］. Cancers，2020，12（3）：655. DOI：10.3390/cancers12030655.
［18］YUE T T，ZHANG Q Q，CAI T，et al. Trends in the disease burden of HBV and HCV infection in China from 1990-2019［J］. Int J Infect Dis，2022，122：476-485. DOI：10.1016/j.ijid.2022.06.017.
［19］MCGLYNN K A，PETRICK J L，LONDON W T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma：an emphasis on demographic and regional variability［J］. Clin Liver Dis，2015，19（2）：223-238. DOI：10.1016/j.cld.2015.01.001.
［20］陈曦阳光，吴君. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌相关危险因素Meta分析［J］. 肝脏，2019，24（4）：398-404. DOI：10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.04.019.
［21］HUANG J，LIU Y Q，LIU Y S. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected with immune-tolerant：a meta-analysis［J］. Gastroenterol Hepatol，2023，46（4）：309-318. DOI：10.1016/j.gastrohep.2022.05.014.
［22］D'SOUZA S，LAU K C，COFFIN C S，et al. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma［J］. World J Gastroenterol，2020，26（38）：5759-5783. DOI：10.3748/wjg.v26.i38.5759.
［23］THYLUR R P，ROY S K，SHRIVASTAVA A，et al. Assessment of risk factors，and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma［J］. JGH Open，2020，4（3）：351-359. DOI：10.1002/jgh3.12336.
［24］PAWLOTSKY J M，NEGRO F，AGHEMO A，et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C：Final update of the series［J］. J Hepatol，2020，73（5）：1170-1218. DOI：10.1016/j.jhep.2020.08.018.
［25］MA L T，LIU J L，WANG W，et al. Direct-acting antivirals and interferon-based therapy on hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis-C patients［J］. Future Oncol，2020，16（11）：675-686. DOI：10.2217/fon-2019-0845.
［26］丁惠国，屠红，曲春枫，等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南（2020版）［J］. 临床肝胆病杂志，2021，37（2）：286-295.
［27］PANG Q，QU K，ZHANG J Y，et al. Cigarette smoking increases the risk of mortality from liver cancer：a clinical-based cohort and meta-analysis［J］. J Gastroenterol Hepatol，2015，30（10）：1450-1460. DOI：10.1111/jgh.12990.
［28］WEN Q R，CHAN K H，SHI K X，et al. Tobacco smoking and solid fuels for cooking and risk of liver cancer：a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults［J］. Int J Cancer，2022，151(2)：181-190. DOI：10.1002/ijc.33977.
［29］PETRICK J L，CAMPBELL P T，KOSHIOL J，et al. Tobacco，alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma：the Liver Cancer Pooling Project［J］. Br J Cancer，2018，118（7）：1005-1012. DOI：10.1038/s41416-018-0007-z.
［30］KONYN P，AHMED A，KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma［J］. Expert Rev Gastroenterol Hepatol，2021，15（11）：1295-1307. DOI：





10.1080/17474124.2021.1991792.

[31] TANIAI M. Alcohol and hepatocarcinogenesis [J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(4): 736-741. DOI: 10.3350/cmh.2020.0203.

[32] HUANG D Q, TAN D J H, NG C H, et al. Hepatocellular carcinoma incidence in alcohol-associated cirrhosis: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(5): 1169-1177. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.032.

[33] TURATI F, GALEONE C, ROTA M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. Ann Oncol, 2014, 25(8): 1526-1535. DOI: 10.1093/annonc/mdu020.

[34] HE F D, SHA Y T, WANG B H. Relationship between alcohol consumption and the risks of liver cancer, esophageal cancer, and gastric cancer in China: Meta-analysis based on case-control studies [J]. Medicine, 2021, 100(33): e26982. DOI: 10.1097/MD.0000000000026982.

[35] LOOMBA R, YANG H I, SU J, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study [J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(4): 333-342. DOI: 10.1093/aje/kws252.

[36] SHI T T, KOBARA H, OURA K, et al. Mechanisms underlying hepatocellular carcinoma progression in patients with type 2 diabetes [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 45-55. DOI: 10.2147/JHC.S274933.

[37] OHKUMA T, PETERS S A E, WOODWARD M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events [J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2140-2154. DOI: 10.1007/s00125-018-4664-5.

[38] SIMON T G, KING L Y, CHONG D Q, et al. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: results from two prospective cohort studies [J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1797-1806. DOI: 10.1002/hep.29660.

[39] KANWAL F, KRAMER J R, LI L, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2020, 71(3): 808-819. DOI: 10.1002/hep.31014.

[40] YANG J D, AHMED F, MARA K C, et al. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2020, 71(3): 907-916. DOI: 10.1002/hep.30858.

[41] KRAMER J R, NATARAJAN Y, DAI J L, et al. Effect of diabetes medications and glycemic control on risk of hepatocellular cancer in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2022, 75(6): 1420-1428. DOI: 10.1002/hep.32244.

[42] BESSONE F, RAZORI M V, ROMA M G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(1): 99-128. DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0.

[43] CHONG L W, TSAI C L, YANG K C, et al. Targeting protein palmitoylation decreases palmitate-induced sphere formation of human liver cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 939-947. DOI: 10.3892/mmr.2020.11172.

[44] BROADFIELD L A, DUARTE J A G, SCHMIEDER R, et al. Fat induces glucose metabolism in nontransformed liver cells and promotes liver tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2021, 81(8): 1988-2001. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1954.

[45] RAJESH Y, SARKAR D. Association of adipose tissue and adipokines with development of obesity-induced liver cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2163. DOI: 10.3390/ijms22042163.

[46] HUANG D Q, EL-SERAG H B, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4): 223-238. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6.

[47] GUPTA A, DAS A, MAJUMDER K, et al. Obesity is independently associated with increased risk of hepatocellular cancer-related mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(9): 874-881. DOI: 10.1097/COC.0000000000000388.

[48] FLORIO A A, CAMPBELL P T, ZHANG X H, et al. Abdominal and gluteofemoral size and risk of liver cancer: the liver cancer pooling project [J]. Int J Cancer, 2020, 147(3): 675-685. DOI: 10.1002/ijc.32760.

[49] FAN R, NIU J Q, MA H, et al. Association of central obesity with hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(3): 329-338. DOI: 10.1111/apt.16469.

[50] CHEN J, SONG S, LI X S, et al. Association of metabolic traits with occurrence of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies[J]. Saudi J Gastroenterol, 2022, 28(2): 92-100. DOI: 10.4103/sjg.sjg_260_21.

[51] SONG M M, LIU T, LIU H, et al. Association between metabolic syndrome, C-reactive protein, and the risk of primary liver cancer: a large prospective study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 853. DOI: 10.1186/s12885-022-09939-w.

[52] CHEN Y G, YANG C W, CHUNG C H, et al. Correction to: the association between metabolic risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and the incidence of liver cancer: a nationwide population-based cohort study [J]. Hepatol Int, 2022, 16(2): 488. DOI: 10.1007/s12072-022-10308-9.

[53] FUCHS A, SAMOVSKI D, SMITH G I, et al. Associations among adipose tissue immunology, inflammation, exosomes and insulin sensitivity in people with obesity and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 968-981.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.05.008.

[54] PARTHASARATHY G, REVELO X, MALHI H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview [J]. Hepatol Commun, 2020, 4(4): 478-492. DOI: 10.1002/hep4.1479.

[55] ESLAM M, VALENTI L, ROMEO S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact[J]. J Hepatol, 2018, 68(2): 268-279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003.

[56] PAIK J M, GOLABI P, YOUNOSSI Y, et al. The growing burden of disability related to nonalcoholic fatty liver disease: data from

the global burden of disease 2007-2017［J］. Hepatol Commun，2020，4（12）：1769-1780. DOI：10.1002/hep4.1599.

［57］KANWAL F，KRAMER J R，MAPAKSHI S，et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease［J］. Gastroenterology，2018，155（6）：1828-1837. e2. DOI：10.1053/j.gastro.2018.08.024.

［58］KANWAL F，KRAMER J R，LI L，et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease［J］. Hepatology，2020，71（3）：808-819. DOI：10.1002/hep.31014.

［59］TANG A，HALLOUCH O，CHERNYAK V，et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma：target population for surveillance and diagnosis［J］. Abdom Radiol，2018，43（1）：13-25. DOI：10.1007/s00261-017-1209-1.

［60］AI Y Q，HUANG K L，ZHANG B Y，et al. Aflatoxin B1-induced epigenetic alterations：an overview［J］. Food Chem Toxicol，2017，109（Pt 1）：683-689. DOI：10.1016/j.fct.2017.06.034.

［61］QI L N，BAI T，CHEN Z S，et al. The p53 mutation spectrum in hepatocellular carcinoma from Guangxi，China：role of chronic hepatitis B virus infection and aflatoxin B1 exposure［J］. Liver Int，2015，35（3）：999-1009. DOI：10.1111/liv.12460.

［62］CHEN J G，EGNER P A，NG D，et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China［J］. Cancer Prev Res，2013，6（10）：1038-1045. DOI：10.1158/1940-6207.CAPR-13-0168.

［63］FUJIKI H，SUGANUMA M. Tumor promoters—microcystin-LR，nodularin and TNF-α and human cancer development［J］. Anticancer Agents Med Chem，2011，11（1）：4-18. DOI：10.2174/187152011794941163.

［64］HERNANDEZ B Y，ZHU X M，RISCH H A，et al. Oral cyanobacteria and hepatocellular carcinoma［J］. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev，2022，31（1）：221-229. DOI：10.1158/1055-9965.EPI-21-0804.

（收稿日期：2023-07-21；修回日期：2023-08-27）

（本文编辑：康艳辉）